

**Darstellung von basischen
Dicarbonsäureestern mit
spasmolytischer Wirksamkeit**

vorgelegt von

Karl-Josef Bamberg

aus Essen (Ruhr)

*Erlangen - Nürnberg
1961*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548816_0024

Darstellung von basischen Dicarbonsäureestern
mit spasmolytischer Wirksamkeit

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades
vorgelegt von

Karl-Josef B a m b e r g

aus
Essen (Ruhr)

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaft-
lichen Fakultät der Universität Erlangen - Nürnberg.



Tag der mündlichen Prüfung: 15. NOV. 1961

Dekan: Universitätsprofessor Dr. H. V o l z

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. G. H e s s e

Diese Arbeit wurde vom Mai 1957 bis zum September 1961
im Institut für angewandte Chemie der Universität Er-
langen-Nürnberg durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr.
O. D a n n, danke ich herzlich für die Anregung dieser
Arbeit, die stets fördernde Anteilnahme an ihrem Fort-
gang und die vielen wertvollen Hinweise.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

Seite

Zusammenfassung	1
-----------------------	---

Theoretischer Teil:

I. Einleitung	2
II. Darstellung der Säuren	5
III. Darstellung der Diester, Di-Hydrobromide und Di-Methojodide	8
IV. Hemmung der Acetylcholinbildung durch Säuren im Extrakt acetongetrockneter Fliegen	10
V. Hemmung der Kontraktion des Blutegelrücken- muskels nach Zugabe von Acetylcholin durch Spasmolytika	18

Experimenteller Teil:

I. Darstellung der Säuren	22
II. Darstellung der Diester , Di-Hydrobromide und Di-Methojodide	30

Z u s a m m e n f a s s u n g

Die Bildung von Acetylcholin in zellfreiem Extrakt von acetongetrockneten Fliegen wird gehemmt durch die 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5), die 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4) und andere, ähnliche Dicarbonsäuren, wie die eigens dargestellte 2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4).

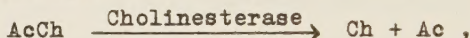
Von sechs gut hemmenden Dicarbonsäuren wurden die di-bromwasserstoffsäuren Salze der Diester mit β -Di-äthylamino-äthanol hergestellt und aus den basischen Diestern mit Methyljodid die di-quarternären Ammoniumverbindungen.

Die Kontraktion des Blutegelrückenmuskels nach Zugabe von Acetylcholin wird durch die dargestellten Ester gehemmt.

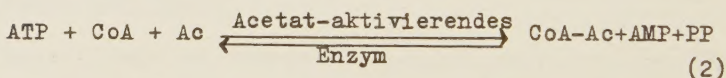
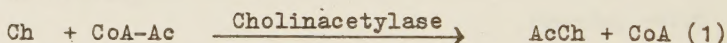
I. Einleitung

Hemmstoffe der Hydrolyse des Acetylcholins durch Cholinesterasen haben eine große Bedeutung als Arzneimittel ¹⁾, Insektizide ²⁾ und Kampfstoffe ³⁾ erlangt. Sie förderten wesentlich das Verständnis für den Wirkungsmechanismus und die zentrale Rolle des Acetylcholins bei der Reizleitung in Nerven ⁴⁾.

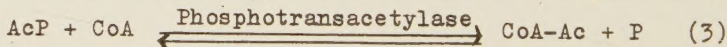
Während die Hydrolyse des Acetylcholins (AcCh) zu Cholin (Ch) und Essigsäure (Ac) nur Cholinesterasen als Ferment benötigt,



verläuft die Bildung des Acetylcholins aus Cholin und Essigsäure über Acetyl-coenzym-A (CoA-Ac) in mehreren Stufen ⁴⁾. Im Säugetiergewebe entsteht das notwendige Acetyl-coenzym-A mit Adenosintriphosphat (ATP) als Energiequelle über das intermediär gebildete Acetylierungsmittel Adenosinmonophosphat-acetat ⁵⁾ (Gleichung (1) und (2)):



In zellfreien Extrakten von acetongeröckneten Milchsäurebakterien ⁶⁾ oder auch von acetongeröckneten Stubenfliegen ⁷⁾ entsteht das notwendige Acetyl-coenzym-A mit Acetylphosphat (AcP) ^{7,8)} als Acetylierungsmittel(3):



Dabei kann Acetylphosphat selbst aus Adenosintriphosphat ^{8,9)} als Energiequelle nachgeliefert werden ((4) und (5)):

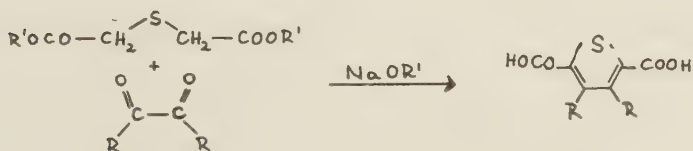
das nach (1) und (2) gebildete Acetylcholin an einem spezifischen Protein gebunden wird, wo es durch Cholinesterasen nicht hydrolysiert wird. Durch ankommende Reizimpulse kann das gebundene Acetylcholin in Freiheit gesetzt werden und kann zu einem weiteren, ebenfalls spezifischen Protein, dem Rezeptorprotein, gelangen, wo es kurzzeitig wieder gebunden wird und damit der Reizimpuls übertragen wird, bevor das Acetylcholin nunmehr hydrolysiert wird (Abbildung 1).

Die Bildung von Acetyl-coenzym-A in Gewebe von Warmblütlern (2) läßt sich sehr wahrscheinlich ganz allgemein durch α -Phenyl-buttersäure und noch besser durch α -Biphenyl-yl-buttersäure hemmen ¹¹⁾. Da dadurch die Bildung von Cholesterin ¹²⁾ ebenfalls gehemmt wird, hat α -Biphenyl-yl-buttersäure als Mittel gegen Cholesterinämie und Lipämie - möglichen Ursachen der Artherosklerose - ¹³⁾ Eingang in die Therapie gefunden ¹⁴⁾. Der β -Diäthyl-amino-äthylester ¹⁵⁾ der α -Biphenyl-yl-buttersäure war schon früher als Spasmolyticum hergestellt worden und hemmt die Kontraktion von isoliertem Kaninchendünndarm stark ¹⁶⁾.

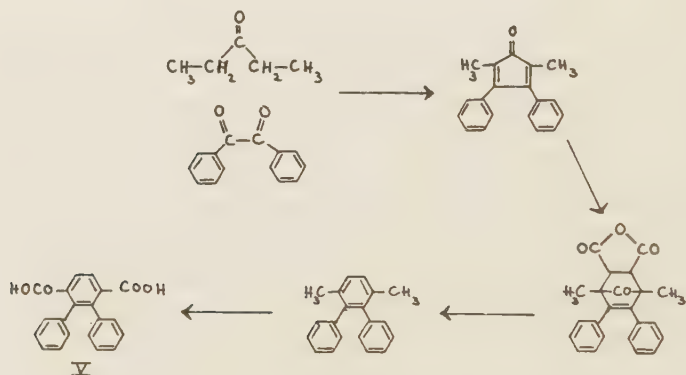
II. Darstellung der Säuren

Nachdem im hiesigen Institut festgestellt worden ist, daß α -Biphenyl-buttersäure die Bildung von Acetylcholin auch in zellfreiem Extrakt von acetongetrockneten Stubenfliegen stark hemmt ⁹⁾ ((4), (3), (1)), und daß eine Reihe von Säuren aus handelsüblichen spasmolytischen Estern ebenfalls die Acetylcholinbildung hemmen ¹⁷⁾, wurde systematisch eine Anzahl vorhandener Mono- und Dicarbonsäuren auf ihre Hemmwirkung bei der Acetylcholinbildung hin geprüft ⁹⁾ mit der Absicht, zu basischen Estern mit spasmolytischer Wirksamkeit zu gelangen.

Bei der Prüfung (Tabelle A, S. 11) fiel die vorrätige 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) (I) sehr bald durch eine besonders starke Hemmung der Acetylcholinsynthese auf. Diese Dicarbonsäure (I) ist erstmalig von O. H i n s b e r g ¹⁸⁾ aus Benzil ($R=C_6H_5$) und Thiodiglykolsäurediäthylester ¹⁹⁾ dargestellt worden. Die gute Hemmung der Acetylcholinbildung im zellfreien Extrakt von acetongetrockneten Fliegen durch diese Dicarbonsäure ließ den Wunsch nach Variationen dieses Moleküls entstehen. Die allgemeine Anwendbarkeit der H i n s b e r g -Kondensation gestattete es leicht, Benzil gegen die anderen α,β -Diketone, Furil ²⁰⁾, Phenanthrenchinon-(9,10) ¹⁸⁾ und Butandion-(2,3) ²¹⁾ auszutauschen.

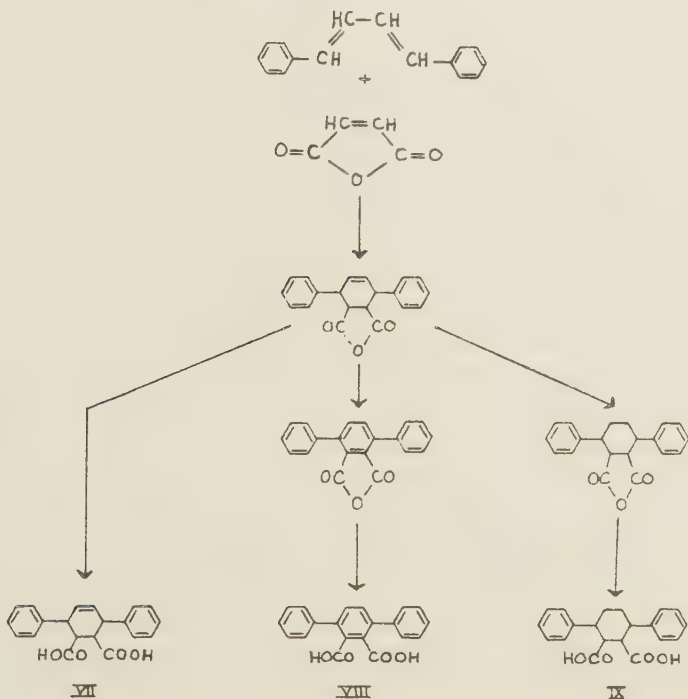


Eine zweite Variationsmöglichkeit bot der Austausch von -S- gegen die "ringäquivalente" Gruppe ²²⁾ -CH=CH-, sodaß aus der 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) (I) eine 2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4) (V) wurde. Dieselbe ließ sich durch Oxydation des bekannten 1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzols ²³⁾ mit Kaliumpermanganat herstellen, wobei wässriges Pyridin ²⁴⁾ als Lösungsmittel das vorteilhafte Arbeiten in homogener Phase gestattete. Von den verschiedenen Darstellungsverfahren des 1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzols wurde das nachstehend skizzierte gewählt.



Als weitere Variation der 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) (I) wurde eine Umstellung der Substituenten am zentralen Thiophenring ins Auge gefaßt. Von den drei Möglichkeiten interessierte die dieser Vorstellung entsprechende, nicht bekannte 2.5-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(3.4). Unter der Voraussetzung, daß der isostere und isoelektronische Austausch von Schwefel gegen Sauerstoff keinen erheblichen Einfluß ²⁵⁾ auf die Bindung der Dicarbonsäuren an Fermentproteinen besitzt, wurde aus Benzoylessigester leicht zugängliche 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4) (VI) ^{26,27)} heran-

gezogen. Die "ringäquivalente", bekannte 3.6-Diphenylbenzol-dicarbonssäure-(1.2) ²⁸⁾ (VIII) wurde nach dem untenstehenden Schema dargestellt. Dabei fiel eine am zentralen Benzolring partiell hydrierte Dicarbonssäure ²⁹⁾ VII als Zwischenprodukt an und die vollständig hydrierte Dicarbonssäure ³⁰⁾ IX ließ sich leicht darstellen.



Schließlich wurde Phenylelessigsäure in flüssigem Ammoniak mit Äthylbromid und Natriumamid zur α -Phenylbuttersäure alkyliert, ebenso wie früher von anderer Seite mit Methyljodid ³¹⁾ oder Benzylchlorid ³²⁾ alkyliert worden war. Eine versuchte Äthylierung von 4.4'-Biphenylylen-diessigsäure scheiterte an deren Schwerlöslichkeit.

III. Darstellung der Diester, Di-Hydrobromide und Di-Methojodide.

Um einen Zusammenhang zwischen der Hemmung der Acetylcholinbildung in zellfreiem Extrakt acetongetrockneter Fliegen durch die Dicarbonsäuren und zwischen der Hemmung der Kontraktion des Blutegelmuskels nach Zugabe von Acetylcholin durch basische Ester dieser Dicarbonsäuren aufzufinden, wurden die Diester der besonders stark hemmenden Dicarbonsäuren mit β -Diäthylamino-äthanol hergestellt. Die Wahl fiel gerade auf diesen basischen Alkohol, weil er am häufigsten bei den bewährten spasmolytischen Estern des Handels verwandt worden ist.

Für die Herstellung der β -Diäthylamino-äthylester wurden folgende bekannte Methoden ³³⁾ angewandt:

- a) Säurechlorid und β -Diäthylamino-äthanol in Benzol;
- b) Säure und β -Diäthylamino-äthylchlorid in Isopropanol;
- c) Silbersalz der Säure und β -Diäthylamino-äthylchlorid in Toluol ³⁴⁾.

Wenn immer möglich wurde die Methode a) gewählt, wobei die mit gereinigtem ³⁵⁾ Thionylchlorid erhältlichen Säurechloride sich gut gewinnen ließen, weil sie bereitwillig kristallisierten und in der Regel ohne Zersetzung schmolzen. Die 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4) (VI) lieferte mit Thionylchlorid nur das Anhydrid, jedoch konnte das Säurechlorid durch Einwirkung von Phosphorpentachlorid ³⁶⁾ in trockenem Äther unter Eiskühlung erhalten werden.

Im Gegensatz zu den anderen, verwandten Dicarbonsäuren fiel bei der Herstellung die 3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2) (VIII) gleich als Anhydrid an. Dieses ließ sich in trockenem Aceton mit einer äquivalenten Menge β -Diäthylamino-äthanol in kurzer Zeit zum Halbester umsetzen, wie es in gleicher Weise für Phthalsäure und ähnliche Verbindungen beschrieben ist ³⁷⁾. Der Halbester

wurde ohne weitere Reinigung nach der Methode von H o r e n s t e i n und P ä h l i c k e ³⁸⁾ in Isopropanol mit dem wenig haltbaren ³⁹⁾ β -Diäthylamino-äthylchlorid mehrere Stunden gekocht. Es wurde nicht versucht, aus dem Halbester das Säurechlorid herzustellen, was vermutlich ebenso zum Ziele geführt hätte ⁴⁰⁾. Die erhaltenen, basischen, meist öligen Ester waren alle in Petroläther löslich und wurden in der Regel durch Chromatographieren über Aluminiumoxid gereinigt. Es erwies sich als vorteilhafter, die gereinigten, basischen Diester in trockenem Aceton mit äquivalenten Mengen einer ätherischen Bromwasserstofflösung reagieren zu lassen, als zu versuchen, die Di-Hydrobromide ungereinigter, basischer Ester durch Umlösen zu reinigen. Die Darstellung der in Aceton schwerlöslichen Di-Hydrobromide war der üblichen Salzbildung in Äther überlegen, da offenbar in Äther Gemische von ätherunlöslichen aber noch acetonlöslichen Mono-Hydrobromiden und von Di-Hydrobromiden ausfallen. Die diquarternären Ammoniumverbindungen entstanden aus den gereinigten, basischen Diestern in trockenem Aceton ⁴¹⁾ mit Methyljodid im Überschuß von 50 % beim halbtägigen bis zweitägigen Stehen. Die gebildeten Di-Methojodide waren in Wasser schwerer löslich als die entsprechenden Hydrobromide.

Der Arbeitsaufwand zur Gewinnung der Methojodide war verhältnismäßig gering. Nachdem entsprechende Erfahrung vorlag, wurde deshalb aus einem neuen Diester zuerst das Di-Methojodid hergestellt. Dessen potentiometrische Jodidbestimmung entschied darüber, ob der Diester für die Di-Hydrobromid-Herstellung genügend rein war oder nicht.

IV. Hemmung der Acetylcholinbildung durch Säuren im Extrakt acetongetrockneter Fliegen.

Die Bildung von Acetylcholin in zellfreiem Extrakt von acetongetrockneten Stubenfliegen mit ATP als Energiequelle verläuft als dreistufige Reaktionsfolge über die Fermente Fliegen-Acetokinase (4), Fliegen-Phosphotransacetylase (3) und Fliegen-Cholinacetylase (1). Im Extrakt enthaltene Fliegen-Myokinase (5) konnte wegen des im Überschuß zugesetzten ATP außer Betracht bleiben. Die gebildeten Mengen an Acetylcholin wurden am eserinierten ⁴²⁾ Blutegelrückenmuskel ermittelt ⁶⁾. Von den geprüften Säuren wurden jeweils 1000 γ /ccm Inkubationsansatz zugesetzt; diese Konzentration beeinflusste die Kontraktion des Blutegelrückenmuskels nachgewiesenermaßen bei der Acetylcholinbestimmung nicht. Die in der Tabelle A angegebenen Werte Q (4),(3),(1) errechneten sich als Verhältnisse der mit zugesetzten Säuren gebildeten Acetylcholinmengen zu den ohne Zusatz gebildeten Acetylcholinmengen. Die mit 0,1 n Kalilauge auf p_H 6,7 eingestellten Inkubationsansätze (2 ccm) enthielten außer den angegebenen Zusätzen im ccm : 1 mg Glutathion ⁴³⁾, 1 mg Cholinchlorid, 0,2 mg $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,25 mg Prostigminbromid [®] ROCHE, 9,8 mg Kaliumazetat, 1 mg $ATP \cdot Na_2$ ⁴³⁾, 50 γ Coenzym-A-SH Präparat ⁶⁾ und als Fermentquelle 0,25 ml zellfreier Fliegenextrakt ⁷⁾; inkubiert wurde 14 Stunden bei 28°.

Die Tabelle A gliedert sich in einen ersten Teil, in welchem die Q-Werte der Mono- und Dicarbonsäuren mit ringständigen Carboxylgruppen in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit aufgeführt sind und in einen zweiten Teil, in welchem die übrigen Mono- und Dicarbonsäuren in der Reihenfolge ihrer Wirksamkeit aufgeführt sind.

Tabelle A - I. Teil 9)

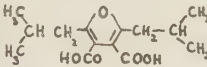
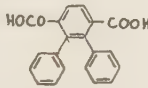
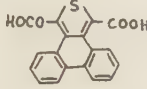
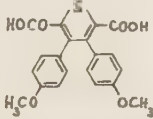
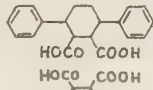
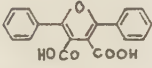
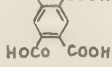
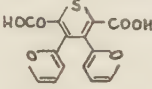
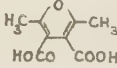
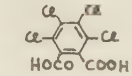
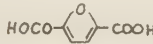
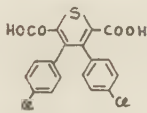
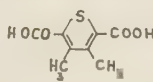
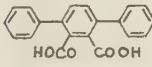
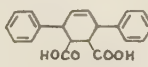
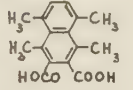
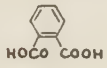
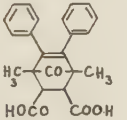
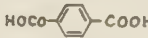
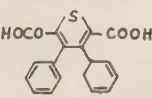
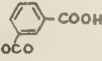
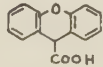
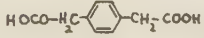
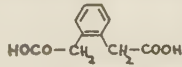
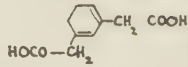
Lfd. Nr.		Formel	Q (4)(3)(1)	Lfd. Nr.		Formel	Q (4)(3)(1)
1	44)		0,1	13	V		0,4
2	III		0,1	14	45)		0,4
3	X	rohe Säure	0,15	15	IX		0,5
4	VI		0,15	16			0,5
5	II		0,15	17			0,6
6	61)		0,2	18			0,6
7	45)		0,2	19	IV		0,6
8	VIII		0,25	20	VII		0,7
9	46		0,3	21			0,8
10	XI		0,3	22			0,8
11	I		0,3	23			0,9
12	47)		0,3	24			0,9
				25			0,9
				26			1,0

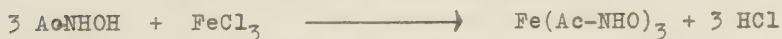
Tabelle A - II. Teil 9,17)

Lfd. Nr.		Formel	Q (4)(3)(1)	Lfd. Nr.		Formel	Q (4)(3)(1)
27	48)		0,3	37			0,6
28			0,4	38	54)		0,6
29	49)		0,4	39			0,7
30	50)		0,4	40			0,7
31	51)		0,4	41	50)		0,8
32	52)		0,5	42			0,8
33			0,6	43	55)		0,8
34	53)		0,6	44	50)		0,9
35	50)		0,6	45			1,0
36	50)		0,6	46			1,0
				47			1,0
				48			1,2

Bei der Durchmusterung von Tabelle A zeigt sich, daß allgemein Säuren mit der Gruppierung $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ die Acetylcholinbildung wenig oder gar nicht hemmen. Dagegen hemmen Säuren mit der Gruppierung Aryl-CH(Alkyl)-COOH vom Typ der α -Biphenyl-buttersäure (Tabelle A II, Lfd.Nr.5) allgemein recht gut ¹²⁾. Die wirksamsten Säuren finden sich bei den Dicarbonsäuren mit ringständigen Carboxylgruppen an einem aromatischen Ring, wobei benachbart zur Carboxylgruppe ein größerer Substituent, Phenylrest, Chlor, Methylgruppe oder ein anderer aliphatischer Rest notwendig erscheint. Dabei ist es gleichgültig, ob die Carboxylgruppe in o- oder p-Stellung zueinander stehen.

Von der dreistufigen Reaktionsfolge (4), (3), (1), bei der Bildung von Acetylcholin mit ATP als Energiequelle, lassen sich sowohl die erste Stufe, Acetokinaseaktivität ⁹⁾(4), als auch die beiden nächsten Stufen, Phosphotransacetylaseaktivität (3) zusammen mit der Cholinacetylaseaktivität ⁷⁾(1), getrennt untersuchen. Hierfür wurden die wirksamsten Säuren nach Tabelle A aus gesucht.

Die Bestimmung der Acetokinaseaktivität bedient sich folgender nichtenzymatischer Reaktionen zur Ermittlung des nach (4) aus ATP gebildeten Acetylphosphats.



Die erhaltene Acethydroxamsäure wird dabei in bekannter Weise nach Zusatz von Eisen (III)-chlorid colorimetriert.

Die in der Tabelle B angegebenen Werte $Q_{(4)}$ errechneten sich als das Verhältnis der mit 1000 γ der Säuren gebildeten Acetylphosphatmengen zu den ohne Zusatz gebildeten Acetylphosphatmengen.

Beim Zusatz von Acetylphosphat an Stelle von ATP zum zellfreien Extrakt acetongeröckneter Fliegen wird Acetylcholin in den beiden vereinigten Reaktionsschritten (3),(1) gebildet. Die in der Tabelle B angegebenen Werte $Q_{(3)(1)}$ errechneten sich als das Verhältnis der mit zugesetzten 1000 γ der Säuren gebildeten Acetylcholinmengen zu den ohne Zusatz gebildeten Acetylcholinmengen.

Die Werte $Q_{(4)(3)(1)}$ der Tabelle B stammen aus der Tabelle A.

Die in der linken Längsspalte von Tabelle B angegebenen Zahlen geben die Mengen zugesetzter Säuren in γ /ccm Inkubationslösung an, mit welchen eben noch eine Hemmung der Acetylcholinbildung nach Tabelle A um mehr als ein Fünftel, $Q_{(4)(3)(1)} < 0,8$, festgestellt wurde.

Die Inkubationsansätze (2 ccm) zur Bestimmung der Acetokinaseaktivität, $Q_{(4)}$, wurden mit 0.1n Kalilauge auf p_H 6,7 eingestellt und enthielten im ccm außer dem angegebenen Zusatz von 1000 γ der Säuren 1 mg Glutathion⁴³⁾, 0,2 mg $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,25 mg Prostigminbromid[®] ROCHE, 9,8 mg Kaliumacetat, 1 mg $ATP \cdot Na_2$ ⁴³⁾, 0,25 ccm neutrale Hydroxylamin-Lösung (aus 2 g Hydroxylamin-hydrochlorid in 10 ccm 2n Kalilauge). Nach 14-stündiger Inkubation bei 28° wurde mit Wasser auf 3 ccm aufgefüllt und nach F. L i p m a n n⁵⁶⁾ Acethydroxamsäure bestimmt (2 ccm Küvette). Ein Ansatz ohne ATP diente zum colorimetrischen Vergleich.

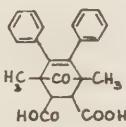
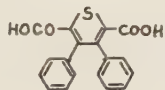
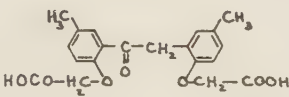
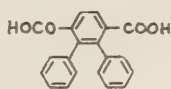
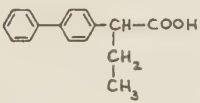
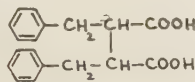
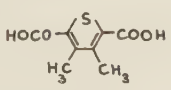
Die Inkubationsansätze (2 ccm) zur Bestimmung der Acetylcholinbildung aus Acetylphosphat, $Q_{(3)(1)}$, wurden mit 0.1n Kalilauge auf p_H 6,7 eingestellt und enthielten außer dem angegebenen Zusatz von 1000 γ der Säuren im ccm 1 mg Glutathion⁴³⁾, 1 mg Cholinchlorid, 0,2 mg $MgCl_2 \cdot 6H_2O$, 0,25 mg Prostigminbromid[®] ROCHE, 9,8 mg Kaliumacetat, 1 mg $ATP \cdot Na_2$ ⁴³⁾, 50 γ Coenzym A-SH Präparat⁶⁾ und als Fermentquelle 0,125 ccm Fliegentransacetylase⁷⁾

und 0,125 ccm Fliegencholinacetylase ⁷⁾. Acetylcholin wurde teils biologisch mit dem Blutegel ⁶⁾, teils chemisch nach S. H e s t r i n ⁵⁷⁾ bestimmt. Die Ergebnisse stimmten soweit geprüft überein.

Bei der Durchmusterung fällt auf, daß die Acetokinaseaktivität von allen Säuren gehemmt wird. Dagegen werden die Stufen (3),(1) nicht von allen Säuren gehemmt; am wenigsten hemmen die Säuren B 6 (Tabelle B, lfd.Nr.6), B 8, B 10, B 14, B 16, bei welchen infolgedessen die Hemmung der Acetylcholinbildung $Q_{(4)}(3)(1)$ weitgehend auf die Hemmung der Acetokinase, $Q_{(4)}$, zurückgeführt werden muß. Ungeklärt blieb die Beobachtung, daß die rohe Säure B 3 wesentlich besser hemmte als die gereinigte Säure B 16, was sicher auf eine noch unbekannte, sehr wirksame Verunreinigung zurückzuführen ist.

Lfd. Nr.		Formel	η /ccm	$\frac{Q}{(4)(3)(4)}$	$\frac{Q}{(4)}$	$\frac{Q}{(3)(1)}$
1	44)		100	<0,1	0,5	0,4
2	III		33	0,1	0,4	0,2
3	X	rohe Säure	10	<0,15	0,3	0,2
4	VI		33	<0,15	0,4	0,3
5	II		10-33	0,15	0,7	0,6
6	61)		100	0,2	0,4	0,7
7	45)		100	0,2	0,5	0,4
8	VIII		100	0,25	0,3	1,0
9	46)		333	0,3	0,4	-

T a b e l l e B - Fortsetzung

Lfd. Nr.		Formel	γ/ccm	Q (4)(3)(1)	Q (4)	Q (3)(1)
10	XI		100	0,3	0,6	0,8
11	I		100	0,3	0,5	0,4
12	48)		-	0,3	0,7	-
13	V		1000	0,4	0,4	-
14	51)		33-100	0,4	0,4	0,7
15	49)		100	0,4	0,5	0,5
16	IV		33	0,6	0,9	0,8

V. Hemmung der Kontraktion des Blutegelrückenmuskels nach Zugabe von Acetylcholin durch Spasmolytika.

Die Tabelle C gliedert sich in zwei Teile. Im ersten Teil sind die Di-Hydrobromide und Di-Methojodide der in dieser Arbeit erstmals beschriebenen, basischen Diester aufgeführt. Im zweiten Teil sind die handelsüblichen Spasmolytika und der basische Ester der α -Biphenylbuttersäure aufgeführt.

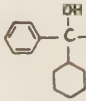
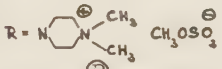
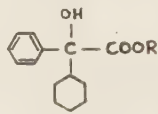
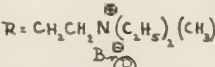
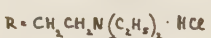
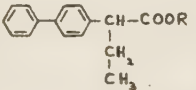
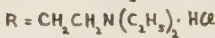
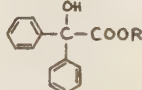
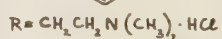
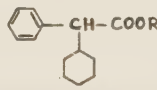
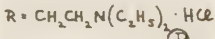
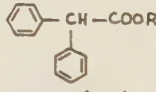
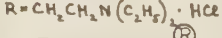
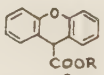
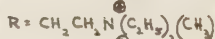
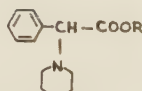
Die spasmolytische Wirksamkeit wurde bestimmt durch den Vergleich ⁶⁾ der Kontraktion des eserinierten ⁴²⁾ Blutegelrückenmuskels in 10 ccm Badflüssigkeit nach Zugabe von 0,1 γ Acetylcholin mit der Kontraktion des eserinierten Blutegelrückenmuskels nach Zugabe von 0,1 γ Acetylcholin und gleichzeitiger Zugabe von einem Spasmolytikum. Die in der Tabelle C angegebenen Konzentrationen der zugegebenen Spasmolytika in γ /ccm Badflüssigkeit verminderten die Kontraktion um mehr als 20 %.

Bei der Durchmusterung der Tabelle C zeigt sich, daß die Derivate der p-Dicarbonsäuren die Kontraktion des Blutegelrückenmuskels nach Zugabe von Acetylcholin stärker hemmen als die Derivate der o-Dicarbonsäuren. Die Di-Methojodide wirken in der Regel zehnmal stärker als die entsprechenden Di-Hydrobromide. Die wirksamsten Di-Methojodide scheinen dem d-Tubocurarin in der Wirkung ähnlich zu sein.—Auf der Suche nach einer Erklärung für die Wirksamkeit der basischen Diester wird man auch daran denken, daß eine Ähnlichkeit bestehen wird zwischen den Fermentproteinen der Fliegenacetokinase, der Fliegenphosphotransacetylase und der Fliegencholinacetylase sowie den Proteinen, die bei der Reizimpulsübertragung in cholinergischen Synapsen mit Acetylcholin reagieren, weil in allen Fällen Essigsäure eine Komponente der reagierenden Verbindung ist. Diese Ähnlichkeit könnte gleichartiges Verhalten gegen hemmende Säuren zur Folge haben.

Tabelle C - I. Teil ⁹⁾

Lfd. Nr.		Formel	γ/ccm	Lfd. Nr.		Formel	γ/ccm
1	XIX	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	0,03	8	XX	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	1
2	XV	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	0,1	9	XIV	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	1
3	XIII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	0,1	10	XXIII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	3,3
4	XXI	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	0,1	11	XXV	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	3,3
5	XVII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+(\text{C}_2\text{H}_5)_2(\text{CH}_3)$	0,33	12	XXIV	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	33
6	XVIII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	1	13	XXII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	33
7	XII	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	1	14	XVI	$R = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2 \cdot \text{HBr}$	100

Tabelle C - II. Teil 9)

Lfd. Nr.		Formel	γ/ccm	Lfd. Nr.		Formel	γ/ccm
1		d-Tubocurarin Curarin ASTA [®]	0,1	6		 R =  Tral [®] ABBOTT	33
2	50)	 R =  Antrenyl [®] CIBA	1	7	73)	 R =  Bentyl [®] MERREL	33
3	67)	 R =  Trasentin H [®] CIBA	10	8		 R =  Diphemin [®] ASAL	100
4	50)	 R =  Trasentin H [®] CIBA	10	9	50)	 R =  Trasentin [®] CIBA	>100
5	47)	 R =  Vagantin [®] BRÜNNENGRÄBER	10	10		 R =  Spasmoparparid [®] NORDMARK	>100
				11		Atropinsulfat	>100

Experimenteller Teil

Die in den Tabellen A und B festgehaltenen Ergebnisse der Hemmung der Acetylcholinbildung durch Säuren im zellfreien Extrakt acetongeröckneter Stubenfliegen und die in Tabelle C festgehaltenen Ergebnisse der Hemmung der Kontraktion des Blutegehrückenmuskels nach Zugabe von Acetylcholin durch Spasmolytika wurden freundlicherweise von Herrn Dr. H. S u c k e r zur Verfügung gestellt +).

Die Mikroanalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim (Ruhr), ausgeführt.- Die Halogenidanalysen der Salze wurden durch potentiometrische Titration erhalten.- Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden im Kupferblock nach L i n d s t r ö m bestimmt.- Die Äquivalentgewichte errechneten sich aus dem Verbrauch an vorgelegter n/10 bzw. n/2 methanolischer Kalilauge.- Wenn nicht anders vermerkt ist, wurde Aluminiumoxid MERCK nach B r o c k m a n n benützt und im übrigen die handelsübliche, höchste Aktivitätsstufe.- Unter Vakuum ist ein Wasserstrahlvakuum zu verstehen.- Als Kohle wurde Absorbtiionskohle MERCK nach DAB VI verwandt.- Petroläther siedet von 40-70°.

+) Herrn Dr. H. S u c k e r danke ich sehr herzlich für die mir zur Verfügung gestellten, noch unveröffentlichten Ergebnisse der Hemmversuche. Frau U. L a n g e und Frau H. L ü l i n g danke ich für ihre zuverlässige Mitarbeit bei der Durchführung dieser Versuche.

I. Darstellung der Säuren.

3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) ²⁰⁾ (II):

Die aus Fural ⁵⁸⁾ und Thiodiglycolsäure-dimethylester ^{19,45)} hergestellte Säure wurde mit Diazomethan ⁵⁹⁾ verestert. Anfangs wurde die über den Dimethylester ¹⁹⁾ gereinigte und durch Verseifen mit methanolischer Kalilauge gewonnene Säure (II) weiterverarbeitet, später die rohe Säure, wie sie nach der Kondensation und Fällung mit Salzsäure anfiel.

Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3) (III) ¹⁸⁾:

10 g (50 mMol) Phenanthrenchinon-(9.10) wurden in 10g (56 mMol) Thiodiglycolsäure-dimethylester und 200 ccm Methanol gelöst. Dazu wurde eine Lösung von 4 g (0,17 g-Atom) Natrium in 60 ccm Methanol gegeben und unter gelegentlichem Umschütteln 5 Tage verschlossen bei etwa 5° stehengelassen. Dann wurde die Mischung in 2 l Wasser gegossen und dreimal mit Chloroform ausgeschüttelt. Die wäßrige Lösung wurde i.V. vom restlichen Chloroform befreit und zentrifugiert. Die überstehende Lösung wurde mit Salzsäure angesäuert und die Fällung abzentrifugiert. Diese Fällung wurde wieder in überschüssiger 2n Natronlauge aufgenommen, die Lösung durch Zentrifugieren geklärt und erneut gefällt. Nach dem Trocknen erhielt man so 11,3 g (70 % d.Th.) eines schmutzig gelben, pulverigen Rohproduktes, dessen Zersetzungspunkt um 190-192° lag.

Durch mehrmaliges Kristallisieren aus Eisessig-Dimethylformamid (8 + 2) wurde ein Produkt (III) erhalten, das sich um 264° zersetzte. (Lit. um 270° ¹⁸⁾). - Ausbeute 9 % d.Th.

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5) (IV) ²¹⁾:

2 g (0,023 Mol) Diacetyl wurden mit 3 g (0,017 Mol) Thiodiglycolsäuredimethylester gemischt und zu einer Lösung von 1,5 g (0,065 g Atom) Natrium in 30 ccm Methanol gegeben. Unter gelegentlichem Umschütteln blieb die Mischung 7 Tage bei etwa 4° stehen, wobei eine dicke, schwarze Fällung eintrat. Danach wurde in 1 l Wasser gegossen und vom überschüssigen Diacetyl i.V. auf dem Wasserbad befreit. Fünf Ansätze mit je 2 g Diacetyl und zwei entsprechend vergrößerte Ansätze mit 8 g (0,093 Mol) und 10 g (0,12 Mol) Diacetyl, insgesamt 28 g (0,33 Mol) wurden gemeinsam aufgearbeitet. Die wäßrige, braunschwarze, eigentümlich riechende Lösung wurde mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die Fällung blieb über Nacht stehen, wurde dann von der überstehenden, schwarzbraunen Flüssigkeit abzentrifugiert und getrocknet. Die schwarzbraune, rohe Säure (X) wog 18,1 g (28 % d.Th.).

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dimethylester (XXXII):

12 g (0,06 Mol) der rohen Säure X wurden in 90 ccm Dioxan suspendiert und in kleinen Anteilen mit 360 ccm ätherischer Diazomethanlösung ⁵⁹⁾ versetzt. Das Reaktionsgemisch blieb 3 Tage bei Zimmertemperatur stehen und enthielt dann noch überschüssiges Diazomethan. Nun wurde i.V. auf dem Wasserbad auf etwa 80 ccm eingeeengt und in 2 l Wasser eingerührt. Die ausgefallenen Kristalle wurden nach 2 Stunden abgetrennt und gaben 12,7 g (93 % d.Th.) braunes Pulver, das bei 157-160° schmolz. Davon wurden 5 g in etwa 200 ccm Tetrachlorkohlenstoff gelöst, über Aluminiumoxid chromatographiert und mit einer Mischung von Tetrachlorkohlenstoff - Benzol eluiert. Aus den vereinigten Eluaten wurden 2,75 g farblose Kristallmasse gewonnen, die aus 200 ccm Methanol umkristallisiert 1,8 g (36 % d.Th.) dünne Kristallnadeln (XXXII) gab, die bei

171,5 - 172,5° schmolzen.

1,5 g (0,0066 Mol) des Dimethylesters XXXII, Schmp. 171,5-172,5°, wurden mit 5 g Kaliumhydroxyd in 70 ccm Methanol gekocht bis zur klaren Lösung und bis sich der Rückstand einer verdunsteten Probelösung klar in Wasser löste. Das auf dem Wasserbad i.V. bis auf etwa 20 ccm abgedampfte Methanol wurde mit 100 ccm Wasser verdünnt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Es fielen 1,1 g (83 % d.Th.) farblosen Pulvers, das um 324-327° unter Zersetzung verkohlte. (Lit. 327-328° unter Verkohlung und Gasentwicklung²¹⁾).

Zur Bestimmung des Äquivalentgewichtes wurde die eingewogene Substanz in 25 ccm n/10 methanolischer Kalilauge gelöst, 4 Tropfen Phenolphthaleinlösung zugegeben und bis zur Entfärbung mit n/10 Salzsäure titriert, wie bei der Bestimmung der Verseifungszahl nach DAB VI. Der Verbrauch an n/10 Kalilauge wurde mit Hilfe des Blindwertes errechnet.

68,0 mg Substanz: 6,68 ml n/10 Kalilauge.

$C_6H_8O_4S$ (200.21)	Ber.: Äquivalentgewicht 100,1
	Gef.: Äquivalentgewicht 101,8

1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-cyclopentadien-(1.3)-on-(5) (XXVI)⁶²⁾:

40 g (0,19 Mol) Benzil wurden in 30 g (0,35 Mol) Diäthylketon gelöst und mit 30 ccm einer 33 %igen Kalilauge 22 Stunden bei 100° gerührt⁶³⁾. Die rotbraune Emulsion, in der sich mitunter auch schon Kristalle gebildet hatten, wurde noch heiß in etwa 4 l kochendes Wasser eingerührt. Dabei fielen Kristalle, ölige und harzige Massen, die sich beim Abkühlen verfestigten und 48 Stunden stehen blieben. Nach dem Abnutschen wurde zunächst an der Luft, dann bei 110° getrocknet, dazwischen im Mörser verrieben, um das Diäthylketon zu entfernen. Rohprodukt: 45,7 g (87 % d.Th.)

hellgelbes Pulver. Daraus konnten durch Umkristallisieren aus Äthanol und Wasser (2 + 1) das gewünschte α,β -Dimethylanhydroacetonbenzol in farblosen Kristallen gewonnen werden, Schmp. 151,5-153°. (Lit. Schmp. 150°⁶³).

44,3 g Rohprodukt wurden in 250 ccm Essiganhydrid unter Erwärmen gelöst, wobei von geringen Verunreinigungen abdekantiert wurde. Zu der noch warmen Lösung wurden unter Umschwenken 45 Tropfen konzentrierter Schwefelsäure gegeben⁶²). Die anfangs braungelbe Lösung färbt sich beim ersten Tropfen tiefrot, erwärmt sich, und nach kurzem Stehen bilden sich die ersten Kristalle. Nach 5 Stunden wurde abgenutscht, mit 45, 45, 45 ccm Essiganhydrid nachgewaschen, wobei 29,8 g (62 % d.Th.) gelbstichiger Kristallnadeln (XXVI) vom Schmp. 183,5-184,5° (Lit. 181-182°⁶²) anfielen.

1.4-Dimethyl-5.6-diphenyl-bicyclo[2.2.1]hepten-(5)-on-(7)-dicarbonsäure-(2.3)-anhydrid²³) (XXVII):

10,4 g (0,04 Mol) XXVI und 4,4 g (0,044 Mol) Maleinsäureanhydrid wurden in 40 ccm trockenem Benzol 3 1/2 Stunden unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen fielen aus der Lösung farblose Kristallnadeln, die nach 4-stündigem Trocknen bei 100° 12,2 g (92 % d.Th.) wogen und bei 184,5-185° unter Zersetzung schmolzen (Lit. Schmp. 191°²³). Das Dienaddukt ließ sich zur Säure (XII) verseifen; Schmp. 183-184° Zers..

1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzol²³):

5,0 g (~ 24 mMol) Bariumhydroxyd, das aus kristallisiertem $\text{Ba}(\text{OH})_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ durch halbstündiges Erhitzen mit einem starken Brenner in einer offenen Eisenblechschale hergestellt worden war, und das dem Gewichtsverlust nach noch etwa 1-2 Mol H_2O enthielt, und 3 g (8,4 mMol) XXVII wurden innig im Mörser verrieben und dieser Mischung 5 g früherer Destillationsrückstände und 1 g Glaspulver hin-

zugefügt. Diese gleichmäßige Mischung wurde in ein Reagenzglas (2,5 x 18 cm) gebracht, dessen Wand in halber Höhe nach dem Erweichen in der Flamme mit einem Glasstab einseitig bis etwa auf die Hälfte des Durchmessers eingedrückt worden war. Es wurde in einem Luftbad mit einem kräftigen Brenner auf 350° erhitzt, dann Vakuum angelegt (20 mm), worauf ein gelbes Öl überdestillierte, das beim

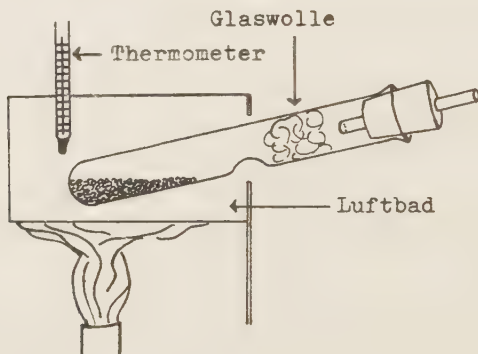


Abb.2: Apparatur zur Herstellung des
1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzols.

Abkühlen zu einer wachsartigen Masse erstarrte. Aus 226,5 g XXVII wurden insgesamt 101 g Destillationsprodukt erhalten, das nach zweimaligem Umkristallisieren aus Methanol 31 g (19 % d.Th.) des Kohlenwasserstoffs ⁺) ergab. Schmp. 105-107° (Lit.Schmp. 109° ²³⁾).

Die angegebene Darstellungsweise des 1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzols unter Verwendung von Vinyl-phenylketon lieferte schlechtere Ausbeuten und die mit Acetylen wurde nicht versucht.

⁺) Herrn E. D e m a n t und Fräulein I. S c h l i e c k m a n n danke ich für die unermüdliche Mitarbeit bei der Herstellung des Kohlenwasserstoffes.

2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4) (V):

2 g (8 mMol) 1.4-Dimethyl-2.3-diphenyl-benzol wurden in 60 ccm Pyridin und 20 ccm Wasser ²⁴⁾ durch Erwärmen gelöst. Nach Zugabe von 25,3 g (160 mMol) Kaliumpermanganat wurde 2 Stdn. unter Rühren und Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dann wurde das überschüssige Kaliumpermanganat mit Äthanol entfernt, das Pyridin i.V. abgedampft, der Rückstand erst mit 200 ccm dann mit 100 ccm Wasser aufgekocht und jeweils abgenutscht; die vereinigten Filtrate wurden in der Siedehitze tropfenweise mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die farblose, pulverige Fällung wog 2,2 g (85 % d.Th.) und schmolz bei 308-311° unter Braunfärbung, aber ohne Zersetzung.

165 mg Substanz: 10,38 ml n/10 Kalilauge.

$C_{20}H_{14}O_4$ (318,13) Ber.: Äquivalentgewicht 159,1
Gef.: Äquivalentgewicht 159,0

1 g (4 mMol) des Kohlenwasserstoffes in 30 ccm Pyridin und 10 ccm Wasser, dem aber nur 7,6 g (48 mMol) Kaliumpermanganat zugesetzt wurden, gab bei sonst gleichen Bedingungen 1,1 g (86 % d.Th.) farbloses Pulver.

300,2 mg Substanz: 18,01 ml n/10 Kalilauge.

$C_{20}H_{14}O_4$ (318,13) Ber.: Äquivalentgewicht 159,1
Gef.: Äquivalentgewicht 166,7

Dieser Versuch wurde wiederholt; als Lösungsmittel wurden nur 40 ccm über Natriumhydroxyd getrocknetes Pyridin verwandt. Es wurden 0,1 g (13 % d.Th.) farbloses Pulver erhalten.

49,3 mg Substanz: 3,07 ml n/10 Kalilauge.

$C_{20}H_{14}O_4$ (318,13) Ber.: Äquivalentgewicht 159,1
Gef.: Äquivalentgewicht 160,6

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4) ²⁷⁾ (VI):

2.3-Dibenzoyl-bernsteinsäure-diäthylester ²⁶⁾ wurde mit konzentrierter Schwefelsäure zum 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-diäthylester ringgeschlossen und mit methanolischer Kalilauge zur freien Säure ²⁷⁾ (VI) verseift.

3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2) ²⁸⁾ (VIII):

Trans-1.4-Diphenyl-butadien-(1.3) ⁶⁰⁾ wurde mit Maleinsäureanhydrid durch Kochen in Xylol zum cis,cis,cis-cis-3.6-Diphenyl-1.2.3.6-tetrahydro-benzol-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid ²⁹⁾ (XXVIII) umgesetzt. Dieses ließ sich zur Säure ²⁹⁾ (VII) verseifen, aus der unter den Bedingungen der Darstellung von XXXVIII ein Säurechlorid vom Schmp. 109-111° gewonnen wurde. Das Anhydrid XXVIII wurde durch Schmelzen mit Schwefel zum 3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid ²⁸⁾ dehydriert und daraus das Natriumsalz ³⁰⁾ der 3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2) (VIII) hergestellt.

cis,cis,cis,cis-3.6-Diphenyl-cyclohexan-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid ³⁰⁾:

5 g (16,4 mMol) cis,cis,cis,cis-3.6-Diphenyl-1.2.3.6-tetrahydro-benzol-dicarbonsäure-(1.2)-anhydrid wurden in 80 ccm Dimethylformamid gelöst und mit Pd(OH)₂ / BaSO₄-Katalysator ⁶⁴⁾ hydriert. Innerhalb von 2 Stdn. war die berechnete Menge Wasserstoff aufgenommen und das Hydrierungsprodukt zum größten Teil ausgefallen. Es wurde durch Zugabe von weiterem Dimethylformamid aufgelöst und in 400 ccm Wasser eingerührt. Die Fällung wurde aus 460 ccm Essigester kristallisiert, wobei 3,3 g (66 % d.Th.) farbloses Kristallpulver erhalten wurden, das bei 220,5-222° schmolz (Lit.Schmp. 220-222° ³⁰⁾).

Dikaliumsalz: 0,5 g (1,5 mMol) Anhydrid der cis,cis,cis,cis-3.6-Diphenyl-cyclohexan-dicarbonsäure-(1.2)(IX) wur-

den mit 0,4 g (7 mMol) Kaliumhydroxyd in 10 ccm Wasser unter Erwärmen gelöst und die klare Lösung mit etwa 100 ml Aceton verdünnt. Das ausgefallene, weiße Pulver wurde zweimal mit Äthanol digeriert.

α -Phenyl-buttersäure ⁶⁵⁾:

Aus 5,1 g (0,22 gAtom) Natrium wurde in etwa 500 ccm flüssigem Ammoniak Natriumamid hergestellt ⁶⁶⁾ und portionsweise 13,8 g (0,1 Mol) Phenyllessigsäure dazugegeben, wobei eine tiefgrüne Lösung entstand, der 13,1 g (0,12 Mol) Äthylbromid auf einmal zugesetzt wurden. Die Farbe ging dabei nach dunkelgrau über und wurde im Verlauf von 2 Stdn. nur wenig heller. Der 1-l-Dreihals-Rundkolben stand bis zu diesem Zeitpunkt in einem Dewargefäß, das nun entfernt wurde. Vorsichtig wurden 200 ccm Äther in das Reaktionsgemisch gegeben. Unter weiterem Rühren verdunstete das Ammoniak. Schließlich wurde 1 1/2 Stdn. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Als nach Zusatz von 3 ccm Äthanol keine Reaktion erfolgte, wurden 300 ccm Wasser zugesetzt, in denen sich die ausgefallenen Salze lösten. Die wäßrige Phase wurde dreimal mit Äther gewaschen, mit Kohle gekocht, nach dem Ansäuern mit konzentrierter Salzsäure mit Äther extrahiert, der nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i.V. abgedampft wurde. Die Destillation des Rückstandes gab 13 g Öl, Kp._{4mm} 133-136°, das erneut destilliert wurde, wobei der Hauptlauf bei 136-137°/3,5 mm überging und in zwei Fraktionen aufgefangen wurde. Die erste Fraktion war nur zur Hälfte fest, während die zweite bei 34-37,5° schmolz. Die Säure, gewonnen aus authentischem α -Phenyl-buttersäureamid ⁶⁷⁾ durch Verseifen ⁶⁸⁾, schmolz von 39-42,5°, der Mischschmelzpunkt lag bei 38-40,5° (Lit.Schmp. 42° ⁶⁵⁾).

II. Darstellung der Diester, Di-Hydrobromide und Di-Methojodide.

3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbon-säure-(2.5)-dichlorid:

Je 10 g (31 mMol) 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbon-säure ¹⁸⁾ (I) wurden mit 300 ccm Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht; dabei bildete sich eine klare Lösung. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, der Rückstand in 80 ccm trockenem Benzol gelöst, dieses abdestilliert und die Lösungsmittelreste i.V. auf dem siedenden Wasserbad entfernt. Die zurückgebliebene, gelbgrüne Kristallmasse wurde zweimal aus je 80 ccm Ligroin umkristallisiert. Zwei derartige Ansätze ergaben 16,2 g (73 % d.Th.) feine, hellgelbe Nadeln vom Schmp. 123-124°.

Zur Bestimmung des Äquivalentgewichtes wurde die eingewogene Substanz eine Stunde mit 25 ccm n/2 methanolischer Kalilauge gekocht. Dann wurden 4 Tropfen Phenolphthaleinlösung dazugegeben und bis zur Entfärbung mit n/2 Salzsäure titriert. Der Verbrauch an n/2 Kalilauge wurde mit Hilfe des Blindwertes errechnet.

357,7 mg Substanz: 7,88 ml n/2 Kalilauge.

$C_{18}H_{10}Cl_2O_2S$ (361,24) Ber.: Äquivalentgewicht 90,3
Gef.: Äquivalentgewicht 90,8

3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbon-säure-(2.5)-bis-[(β -diäthylamino)-äthylester] (XXIX):

15,6 g (43 mMol) 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbon-(2.5)-dichlorid wurden mit 25,2 g (215 mMol) β -Diäthylamino-äthanol in 500 ccm trockenem Benzol 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei eine gelartige Masse ausfiel. Nach dem Abkühlen wurde mit 250 ccm Äther und 250 ccm Wasser in einen Scheidetrichter übergeführt; die organische Pha-

se wurde weiter dreimal mit je 250 ccm Wasser gewaschen und nach dem Trocknen mit Natriumsulfat i.V. eingedampft. Zurück blieben 20,1 g einer hellgelben, paraffinartigen Masse, Schmp. 72-74°, Sintern ab 70°. Davon wurden 12 g in 500 ccm Cyclohexan gelöst und über Aluminiumoxid WOELM "neutral" mit weiteren 300 ccm Cyclohexan chromatographiert. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels und 5-stündigem Trocknen bei 60° wurden 8,9 g (66 % d.Th.) farblose, kubische Kristalle (XXIX) erhalten, Schmp. 75,5-76,5°, Sintern ab 74°. Durch weiteres Kristallisieren aus Benzin ließ sich ein Produkt erhalten, das bei 76,5-77° schmolz.

4,137 mg Substanz: 10,51 mg CO₂ ; 2,61 mg H₂O.

C ₃₀ H ₃₈ N ₂ O ₄ S (522,71)	Ber.: C 68,94 %	H 7,33 %
	Gef. C 69,33 %	H 7,06 %

Pikrat: 0,8 g (1,5 mMol) des Esters XXIX in 10 ccm Äthanol und 1 g (4,4 mMol) in 20 ccm Äthanol wurden zum Sieden erhitzt und zueinander gegeben. Sofort fiel ein rotes Öl, das nach 3 Min. Sieden kristallin wurde. Nach weiteren 5 Min. Sieden wurde abgekühlt und ein gelbes Pulver erhalten, das nach zweimaligem Kristallisieren aus etwa 40 ccm Aceton-Wasser (1+1) in Form feiner, gelber Nadeln vom Schmp. 175,5-177° erhalten wurde. Ausbeute 1 g (70 % d.Th.).²

5,220 mg Substanz: 0,546 ccm N₂ (29°; 750 mm).

C ₄₂ H ₄₄ N ₈ O ₁₆ S (948,94)	Ber.: N 11,81 %
	Gef.: N 11,66 %

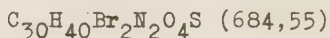
3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-[(β-diäthylamino -äthylester-hydrobromid)] (XII):

Eine Lösung von 7,85 g (15 mMol) des Esters XXIX in 50 ccm trockenem Chloroform wurde zu einer Mischung von 6,7 g (33 mMol) 40 %iger, wäßriger Bromwasserstofflösung mit 40 ccm trockenem Chloroform gegeben und dann 5 Min.

in einem verschlossenen Kolben kräftig geschüttelt. Die entstehende, milchige Emulsion wurde auf dem siedenden Wasserbad i.V. von den Lösungsmitteln befreit. Das zurückbleibende, honiggelbe Harz ließ sich aus einem Gemisch von 50 ccm Aceton und 75 ccm Isopropanol umlösen. Dadurch wurden 9 g (87 % d.Th.) hellgelb getöntes Kristallpulver gewonnen, das nach längerem Trocknen bei 100° von 184,5-186° schmolz.

Weiteres Kristallisieren aus Aceton-Isopropanol ergab nach dem Trocknen ein farbloses Pulver (XII) vom Schmp. 185,5-186,5°.

Zur potentiometrischen Bromidbestimmung wurde die eingewogene Substanz in 50 ccm Wasser gelöst und mit 50 ccm 5 %iger, wäßriger Bariumnitratlösung verdünnt. Als Meßelektrode wurde ein blankes Silberblech und als Vergleichselektrode eine gesättigte Calomelektrode verwandt. Das Universal-p_H-Meter 22 der Fa. RADIOMETER, Copenhagen, diente zur Anzeige der Spannungsänderung durch tropfenweise hinzugegebene n/10 Silbernitratlösung. Die größte Spannungsänderung zeigte den Endpunkt der Titration an.
165,2 mg Substanz: 4,77 ml n/10 Silbernitratlösung.



Ber.: Br 23,35 %

Gef.: Br 23,08 %

3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-[(β-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XIII):

7,35 g (14 mMol) des Esters XXIX wurden in 70 ccm Aceton gelöst und 5,9 g (42 mMol) Methyljodid dazugetropft. Nach 20 Min. fiel ein Harz, das erst nach intensivem Reiben mit dem Glasstab kristallin wurde. Die ausgefallenen Kristalle wurden nach 18 Stdn. abgenutscht und gaben nach dem Trocknen 11,0 g (97 % d.Th.) farbloses Pulver (XIII), das bei 212-213° unter Zersetzung schmolz.

218,1 mg Substanz: 5,52 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{32}H_{44}J_2N_2O_4S$ (806,58)

Ber.: J 31,47 %

Gef.: J 32,12 %

3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-[β -chloräthylester]

2 g (5,5 mMol) des 3.4-Diphenyl-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dichlorids wurden in 20 ccm Äthylenchlorhydrin gelöst und 3 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Es wurde mit Wasser verdünnt und nach 1 1/2 Stdn. 2,6 g (91 % d.Th.) fast farblose Kristalle erhalten, die aus Äthanol und mehrere Male aus Ligroin kristallisiert wurden. Schmp. 134,5-135,5°. 4,395 mg Substanz: 9,53 mg CO_2 ; 1,6 mg H_2O .

$C_{22}H_{18}Cl_2O_4S$ (449,37) Ber.: C 58,80 % H 4,04 %

Gef.: C 59,17 % H 4,07 %

3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dichlorid:

10 g (33 mMol) rohe Säure II und 200 ccm Thionylchlorid, das durch Destillation über Chinolin sowie über Leinöl gereinigt ³⁵⁾ war, wurden zum Sieden erhitzt und das überschüssige Thionylchlorid sofort nach Eintreten der Lösung i.V. abdestilliert, sodaß die gesamte Reaktionsdauer auf etwa 30 Min. beschränkt blieb. Nach Lösen des rotbraunen Rückstandes in Benzol und wieder Abziehen i.V. wurde aus 60 ccm Ligroin kristallisiert. Es fielen 10,2 g (91 % d.Th.) ziegelrote Kristallnadeln vom Schmp. 88-90° an. Weitere Kristallisation aus Ligroin erhöhte den Schmelzpunkt auf 90,5-91,5°.

110,5 mg Substanz: 12,80 ml n/10 Kalilauge.

$C_{14}H_6Cl_2O_4S$ (341,17)

Ber.: Äquivalentgewicht: 85,3

Gef.: Äquivalentgewicht: 86,3

3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-[(β -diäthylamino)-äthylester] (XXX):

8,5 g (0,025 Mol) des 3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-dichlorids wurden in 125 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 14,5 g (0,125 Mol) β -Diäthylamino-äthanol 66 Stdn. maschinell bei Zimmertemperatur geschüttelt. Die Benzollösung mit den entstandenen, gelartigen Massen wurde mit 125 ccm Äther verdünnt, viermal mit je 125 ccm Wasser gewaschen und mit 50, 25, 25 ccm 1n Salzsäure ausgezogen. Der saure Extrakt wurde mit 100 ccm 2n Natronlauge alkalisch gemacht und die freie Base in 100, 25, 25 ccm Äther aufgenommen. Nach dem Trocknen mit Natriumsulfat wurde der Äther i.V. bei Zimmertemperatur verdampft, das zurückbleibende, braune Öl in 500 ccm Petroläther gelöst und über Aluminiumoxid mit weiteren 750 ccm Petroläther chromatographiert. Der Petroläther wurde i.V. abgezogen und zurück blieben 7,7 g (61 % d.Th.) hellgelben, öligen Esters (XXX) mit n_D^{22} 1,549.

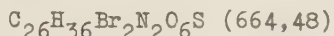
3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-[(β -diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XIV):

6 g (12 mMol) des Esters XXX wurden in 60 ccm trockenem Aceton gelöst und zu einer Mischung aus 24 ccm 1n ätherischer Bromwasserstofflösung (24 mMol) und 70 ccm trockenem Aceton gegeben. Als etwa die Hälfte der Lösung des Esters zugegeben war, trübte sich das Gemisch. Mit Hilfe von Impfkristallen erfolgte dann eine kristalline Fällung, die sich weiter verstärkte, als langsam die restliche Lösung des Esters hinzugegossen wurde. Die Mischung blieb dann 1/2 Stde. unter gelegentlichem Umschwenken stehen, wurde dann auf etwa 30° erwärmt, wobei ein dicker Kristallbrei entstand, der schließlich mit 50 ccm trockenem Aceton verdünnt wurde. Beim Abnutschen verblieben 5,5 g farbloses Kristallpulver (XIV), das sich an der Luft hellgelb färbte und bei 179,5-181° schmolz unter Entwicklung von Bläs-

chen. Aus der Mutterlauge fielen durch 100 ccm trockenen Äther weitere 0,5 g vom Schmp. 179,5-181°.

Ausbeute: 6 g (75 % d.Th.).

200,9 mg Substanz: 6,01 ml n/10 Silbernitratlösung.



Ber.: Br 24,05 %

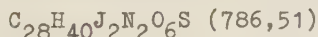
Gef.: Br 23,91 %

3.4-Di-(2-furyl)-thiophen-dicarbonsäure-(2.5)-bis-
[(β-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XV):

6,9 g (14 mMol) des Esters XXX wurden in 100 ccm trockenen Aceton gelöst und 9,9 g (70 mMol) Methyljodid dazugetropt. Die Mischung blieb über Nacht verschlossen stehen. Am Morgen war ein Teil der Fällung ölig und kristallisierte erst nach kräftigem Verreiben mit der kristallinen Fällung. Nach dem Abnutschen und Trocknen wurden 9,7 g (90 % d.Th.) feines, hellgelbes Kristallpulver (XV) erhalten, das bei 177,5-179° unter Zersetzung schmolz.

4,842 mg Substanz: 7,59 mg CO₂ ; 2,27 mg H₂O.

311,9 mg Substanz: 7,95 ml n/10 Silbernitratlösung.



Ber.: C 42,75 % H 5,13 % J 32,27 %

Gef.: C 42,78 % H 5,25 % J 32,35 %

Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3)-dichlorid:

Das Säurechlorid wurde zuerst aus der gereinigten Säure III, dann aus dem Rohprodukt hergestellt und die Identität durch Mischschmelzpunkt gesichert.

10 g (~31 mMol) Rohprodukt wurden in 500 ccm Thionylchlorid 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht und das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert. Der Rückstand wurde dreimal hintereinander in Benzol gelöst und i.V. wieder eingedampft. Der aus Benzol kristallisierte Rückstand ergab 3,6 g (37 % d.Th.) leuchtend gelbe Nadeln vom Schmp. 193-194°.

Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester] (XXXI):

3,6 g (10 mMol) des Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3)-dichlorids wurden in 100 ccm trockenem Benzol mit 11,7 g (100 mMol) B-Diäthylamino-äthanol 5 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde mit 100 ccm Äther verdünnt, wobei die während des Kochens ausgefallene Masse kristallisierte und abfiltriert wurde. Das Filtrat wurde mit 10 mal 50 ccm Wasser gewaschen, mit Natriumsulfat getrocknet und i.V. eingedampft. Als Rückstand blieben 4,7 g (90 % d.Th.) braunes Öl (XXXI), das ohne Reinigung verarbeitet wurde.

Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XVI):

4,7 g (9 mMol) des öligen Esters XXXI wurden in 40 ccm trockenem Chloroform gelöst, mit 4,7 g (28 mMol) 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsolution versetzt und 5 Min. kräftig geschüttelt. Dabei fiel nach ganz kurzer Zeit ein kräftiger, gelber Niederschlag, der nach dem Abnutschen zunächst an der Luft, dann 2 Stdn. bei 80° getrocknet wurde. Das ergab 5,5 g (89 % d.Th.) gelbes Kristallpulver (XVI) vom Zersetzungspunkt 211,5-212,5°. 6,245 mg Substanz: 0,204 ml N₂ (27° ; 765 mm). 295,2 mg Substanz: 8,61 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{20}H_{36}Br_2N_2O_4S$ (680,55) Ber.: N 4,12 % Br 23,49 %
Gef.: N 3,74 % Br 23,31 %

Phenanthro[9.10-c]thiophen-dicarbonsäure-(1.3)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XVII):

Zu 4,6 g (8,9 mMol) des öligen Esters XXXI in 40 ccm trockenem Aceton wurden 4,3 g (30 mMol) Methyljodid getropft. Die Mischung blieb 2 Tage offen stehen, wobei die über der Fällung stehende Flüssigkeit zum größten

Teil verdunstete. Nach dem Abnutschen wurden 6,8 g (95 % d.Th.) gelbes Kristallpulver (XVII) erhalten, das von 215-216° unter Zersetzung schmolz.

207,0 mg Substanz: 5,18 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{32}H_{42}J_2N_2O_4S$ (804,47) Ber.: J 31,55 %

Gef.: J 31,76 %

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonensäure-(2.5)-dichlorid:

50 g (0,25 Mol) der rohen Säure X wurden in 500 ccm gereinigtem Thionylchlorid ³⁵⁾ 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht, wobei sich eine braune Lösung bildete, aus der das überschüssige Thionylchlorid abdestilliert wurde. Der braunschwarze Rückstand löste sich in 50 ccm trockenem Benzol, das wieder i.V. verdampft wurde. Dies wurde wiederholt und dann wurde der Rückstand mit 200 ccm Petroläther 2 Stdn. unter Rückfluß ausgekocht. Dabei blieb ein beträchtlicher Teil ungelöst, der beim Filtrieren als schwarzglänzende, kohleartige Masse zurückblieb. Das Filtrat wurde über Aluminiumoxid chromatographiert, das sich dabei anfangs stark erwärmte. Aus dem Eluat wurden 23,3 g (37 % d.Th.) gelborange Kristallnadeln gewonnen, die bei 67-73° schmolzen und so für die weiteren Reaktionen benützt wurden.

Eine Probe wurde mit Methanol übergossen und kurz erwärmt. Es trat Lösung ein und bald darauf fielen feine, farblose Nadeln aus, die bei 167-168,5° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit dem bei 171,5-172,5° schmelzenden Dimethylester XXXII war nicht erniedrigt.

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonensäure-(2.5)-bis- [(β -diäthylamino)-äthylester] (XXXIII):

16,6 g (0,07 Mol) des 3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonensäure-(2.5)-dichlorids wurden in 650 ccm trockenem Benzol gelöst und 41 g (0,35 Mol) β -Diäthylamino-äthanol

zugegeben. Sofort trat eine kristalline Fällung mit leichter Erwärmung ein. Während des fünfstündigen Kochens unter Rückfluß verstärkte sich die Fällung. Nach dem Abkühlen wurde mit 600 ccm Äther verdünnt. Die Äther-Benzollösung wurde mit 200 ccm und dreimal mit je 150 ccm Wasser gewaschen, mit Kohle geschüttelt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Eindampfen i.V. blieben 23,8 g (85 % d.Th.) braunes Öl zurück. Es wurde in 500 ml Petroläther über Aluminiumoxid WOELM "neutral" chromatographiert. Nach dem Abdampfen des Petroläthers blieben 19,6 g (70 % d.Th.) hellgrüngelben, leicht beweglichen Esters (XXXIII) zurück.

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonensäure-(2.5)-bis-
[(ß-diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XVIII):

0,5 g (1,25 mMol) des Esters XXXIII wurden in 5 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 0,6 g (3 mMol) 40 %-iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure geschüttelt; sowie die erste Trübung auftrat, wurde mit 20 ccm trockenem Aceton verdünnt und weiter geschüttelt. Dabei trat eine feine Fällung ein, die sich auf Zugabe von 50 ccm trockenem Äther verstärkte. Nach dem Abnutschen wurden 0,54 g (77 % d.Th.) farbloses Pulver (XVIII) erhalten, das bei 212,5-214° unter Zersetzung schmolz.

190,8 mg Substanz: 6,80 ml n/10 Silbernitratlösung.



Ber.: Br 28,52 %

Gef.: Br 28,47 %

3.4-Dimethyl-thiophen-dicarbonensäure-(2.5)-bis-
[(ß-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XIX):

4,9 g (12,3 mMol) des Esters XXXIII wurden in 100 ccm trockenem Aceton gelöst und 7,0 g (49,2 mMol) Methyljodid zugetropft. Nach 5 Stdn. wurde die kristalline Fällung abgenutscht und nach dem Trocknen 6,8 g (81 % d.Th.) gelbstichiges Kristallpulver (XIX) erhalten, das bei 202,5-

203,5° unter Zersetzung schmolz.

204,2mg Substanz: 5,85 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{22}H_{40}J_2N_2O_4S$	(682,45)	Ber.: J 37,19 %
		Gef.: J 36,31 %

2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-dichlorid:

15,9 g (0,05 Mol) der Säure V wurden mit 100 ccm gereinigtem Thionylchlorid ³⁵⁾ 1 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach 15 Min. trat klare Lösung ein. Nach Abdestillieren des überschüssigen Thionylchlorids und Absaugen der letzten Reste i.V. auf dem Wasserbad wurde der Rückstand mit 50 ccm Petroläther digeriert und abgutscht, wobei 16,8 g feine, fast farblose Kristalle zurückblieben, die bei 145-150° unter langsamer Entwicklung von Gasblasen schmolzen. Aus 16 g der fast farblosen Kristalle wurden beim Kristallisieren aus 280 ccm Ligroin 13,5 g (80 % d.Th.) farblose Kristalle erhalten, die nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator über Paraffinschnitzeln bei 153,5-156° wievorher unter langsamer Zersetzung schmolzen.

305,8 mg Substanz: 6,57 ml n/2 Kalilauge.

$C_{20}H_{12}Cl_2O_2$	(355,04)	Ber.: Äquivalentgewicht 88,8
		Gef.: Äquivalentgewicht 93,1

2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-dimethylester:

1,25 g (3,5 mMol) 2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-dichlorid wurden in 5 ccm trockenem Benzol in einem Erlenmeyerkolben gelöst, mit 1,1 g (35 mMol) Methanol versetzt und 10 Min. zum Sieden erhitzt. Dabei traten Salzsäuredämpfe auf. Verdampftes Methanol wurde ersetzt. Nach dem Abkühlen fielen beim Reiben mit dem Glasstab 0,85 g (70 % d.Th.) feines, farbloses Kristallpulver. Schmp. 118-119°.

4,301 mg Substanz: 11,98 mg CO₂ ; 2,10 mg H₂O.

C ₂₂ H ₁₈ O ₄	(346,36)	Ber.: C 76,28 %	H 5,24 %
		Gef.: C 76,01 %	H 5,46 %

2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester] (XXXIV):

8,9 g (0,025 Mol) 2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-dichlorid wurden in 125 ccm trockenem Benzol gelöst und mit 17,6 g (0,15 Mol) B-Diäthylamino-äthanol in weiteren 125 ccm trockenem Benzol versetzt. Es trat nur schwache Erwärmung ein und langsam bildete sich eine farblose Fällung, die sich beim Erwärmen zum Sieden zu einer gelartigen Masse verstärkte. Nach 4 1/2-stündigem Kochen unter Rückfluß wurde nach dem Abkühlen mit 125 ccm Äther und 125 ccm Wasser in einen Scheidetrichter übergeführt, die organische Phase fünfmal mit 125 ccm Wasser gewaschen und mit 50, 20, 20 ccm 2n Salzsäure (0,18 Mol) ausgezogen. Die sauren Auszüge wurden mit 180 ccm 2n Natronlauge alkalisch gemacht und der entstandenen Emulsion mit 100, 50, 50 ccm Äther die freie Base entzogen. Die mit Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde i.V. eingedampft. Das zurückgebliebene, hellgelbe Öl wurde in 150 ccm Petroläther gelöst und über Aluminiumoxid mit weiteren 750 ccm Petroläther chromatographiert. Nach dem Abdampfen des Petroläthers im Vakuum blieben 8 g (62 % d.Th.) fast farbloses Öl (XXXIV) vom n_D^{27} 1,540 zurück.

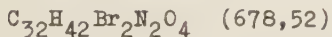
2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.4)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XX):

5 g (9,7 mMol) des Esters XXXIV wurden in 40 ccm trockenem Chloroform gelöst und mit 3,9 g (18,5 mMol) 40-%iger, wäßriger Bromwasserstoffsolution versetzt, wobei sich die Lösung trübte. Nach Zugabe von 125 ccm trockenem Ace-

ton entstand eine klare, hellgelbe Lösung, die mit 1 g Kaliumbromid 1 Stde. stehen blieb. Danach wurde dekantiert, mit Impfkristallen versetzt und besonders anfangs sehr langsam 600 ccm trockener Äther zugegeben. Die dabei entstehende, farblose, pulverige Fällung wurde nach 2 Stdn. abgenutscht und wog 5,4 g. Davon wurden 4,65 g aus 55 ccm Essigester und 46 ccm absoluten Äthanol kristallisiert, wobei 3,7 g (65 % d.Th.) farblose, feine, verfilzte Nadelchen (XX) vom Schmp. 185,5-186,5° ausfielen.

217,1 mg Substanz: 6,45 ml n/10 Silbernitratlösung.

4,225 mg Substanz: 8,83 mg CO₂ ; 2,34 mg H₂O.



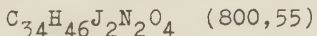
Ber.: C 56,64 % H 6,24 % Br 23,56 %

Gef.: C 57,03 % H 6,20 % Br 23,74 %

2.3-Diphenyl-benzol-dicarbonssäure-(1.4)-bis-
[(β -diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XXI):

3,1 g (6 mMol) des Esters XXXIV wurden in 50 ccm trockenem Aceton gelöst und 4,3 g (30 mMol) Methyljodid dazugetropt. Nach 10 Min. fielen die ersten Kristalle. Dann wurde die Mischung gelegentlich umgerührt und blieb schließlich verschlossen über Nacht stehen. Am nächsten Tag wurde abgenutscht, mit 10 ccm Aceton nachgewaschen, um 4,1 g (83 % d.Th.) farbloses Pulver (XXI) zu erhalten, das bei 234-235° unter Zersetzung und Braunfärbung schmolz.

196,2 mg Substanz: 4,97 ml n/10 Silbernitratlösung.



Ber.: J 31,71 %

Gef.: J 32,15 %

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-
dichlorid⁶⁹⁾ (XXXVIII):

16 g (77 mMol) Phosphorpentachlorid wurden unter Rühren und Kühlung mit Eiswasser in 55 ccm trockenem Äther suspendiert. In kleinen Anteilen wurden 5,5 g (18 mMol) feingepulverter 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4) (VI) hinzugegeben, die sich löste. Dabei entwickelte sich Chlorwasserstoff. Nach 1/2 Stde. wurde mit 200 ccm trockenem Äther verdünnt und weitere 10 Min. gerührt, um ausgefallenes Säurechlorid in Lösung zu bringen. Nach dem Absetzen ließ sich vom überschüssigen Phosphorpentachlorid und ausgefallenem Anhydrid abdekantieren. Der Rückstand wurde nochmals mit 100 ccm trockenem Äther 10 Min. lang ausgerührt und dann abgenutscht. Beim Auswaschen des Rückstandes mit Wasser zersetzte sich das Phosphorpentachlorid und zurück blieben 0,5 g (10 % d.Th.) hellgelben Pulvers, das bei 263,5-265° schmolz und das Anhydrid der Säure VI darstellt (Lit.Schmp. 254-256°⁷⁰⁾). Die vereinigten, klaren Ätherfiltrate wurden auf dem Wasserbad bei 40° i.V. eingedampft, dann noch 10 Min. auf 50° erwärmt, um den größten Teil des Phosphoroxychlorids zu entfernen. Der noch stark nach Chlorwasserstoff riechende, graugrüne Rückstand ließ sich aus 55 ccm Ligroin kristallisieren und ergab 4,8 g (78 % d.Th.) fast farblose Kristallblättchen (XXXVIII), die bei 119,5-121° schmolzen.

Zur Analyse wurde eine kleine Menge erneut aus Ligroin kristallisiert. Schmp. 120-121° (Lit.Schmp. 119-120°⁶⁹⁾). 22,01 mg Substanz: 6,37 ml n/50 Silbernitratlösung.

$C_{18}H_{10}Cl_2O_3$ (346,19)	Ber.: Cl 20,48 %
	Gef.: Cl 20,52 %

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester] (XXXV):

a) Aus Säurechlorid: 12,1 g (35 mMol) des 2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-dichlorids (XXXVIII) wurden in 300 ccm trockenem Äther gelöst und dazu 197 g (170 mMol) B-Diäthylamino-äthanol in 100 ccm trockenem Äther gegeben. Dabei trat leichte Erwärmung ein. Es wurde 5 Tage geschüttelt. Die ausgefallenen Kristalle von B-Diäthylamino-äthanol-hydrochlorid wurden abfiltriert und mit Äther gewaschen. Sie lösten sich klar in 2n Natronlauge und 2n Salzsäure und schmolzen von 133-134° (Lit. Schmp. 134-135° 71). Die vereinigten Ätherfiltrate wurden mit 100 ccm 2n Natronlauge und sechsmal mit je 50 ccm Wasser gewaschen. Schließlich wurde mit 70 und 30 ccm 2n Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit 200 ccm 2n Natronlauge alkalisch gemacht und die Base mit Äther, 100, 50, 50 ccm, ausgezogen. Nach dem Trocknen und Eindampfen der Ätherlösung i.V. blieben 16,3 g hellgelben Öls zurück, das in 150 ccm Petroläther gelöst und mit weiteren 700 ccm Petroläther über Aluminiumoxid chromatographiert wurde. Aus dem Eluat wurde 13 g (74 % d.Th.) farbloses Öl (XXXV) erhalten.

Pikrat: 1 g (2 mMol) des Esters XXXV und 1,2 g (5 mMol) Pikrinsäure wurden in je 20 ccm Äthanol gelöst, zum Sieden erhitzt und die Lösungen vereint; sofort fiel ein braunrotes Öl aus, das bei halbstündigem, weiterem Sieden und Reiben mit dem Glasstab nicht kristallin wurde. Nach dem Abkühlen wurde die überstehende Lösung abgegossen und das Öl mit Methanol aufgeköcht. Dabei wurden 1,5 g (82 % d.Th.) gelbes Kristallpulver erhalten, das bei 150-152,5° schmolz. Zweimaliges Kristallisieren aus Aceton erhöhte den Schmelzpunkt auf 154-155°.

5,700 mg Substanz: 0,588 ml N₂ (29° ; 750 ml).

C₄₂H₄₄N₈O₁₇ (932,87)

Ber.: N 12,01 %

Gef.: N 11,50 %

b) Aus Silbersalz ⁷²⁾: Die Mischung der Lösungen von 15 g (0,04 Mol) des Diäthylesters der Säure VI in 50 ccm Methanol und von 20 g (0,36 Mol) Kaliumhydroxyd in 50 ccm Methanol wurde 5 Min. lang gekocht; das ausgefallene Di-Kaliumsalz wurde aus konzentrierter, wäßriger Lösung mit Aceton gefällt. Beim Mischen der Lösungen von 0,5 g (1,3 mMol) Di-Kaliumsalz in 12 ccm Wasser und von 0,6 g (3,5 mMol) Silbernitrat in 3 ccm Wasser fiel das gelbstichige Silbersalz, das mit Wasser und Aceton gewaschen wurde.

Einstündiges Kochen von 0,6 g (1,5 mMol) des Silbersalzes in 10 ccm Toluol ³⁴⁾ mit der als verhältnismäßig haltbar bezeichneten Lösung von 0,31 g (2,3 mMol) β -Diäthylamino-äthylchlorid in 0,31 g Toluol ³⁹⁾ lieferte eine violettblaue Fällung, die abgetrennt und mit Äther gewaschen wurde. Die farblosen Filtrate wurden dreimal mit je 10 ccm Wasser gewaschen und zweimal mit je 5 ccm 2n Salzsäure extrahiert. Der saure Extrakt wurde mit 15 ccm 2n Natronlauge alkalisch gemacht und die dabei entstehende Emulsion zweimal mit je 10 ccm Äther ausgezogen. Die mit Natriumsulfat getrocknete und i.V. eingedampfte Ätherlösung hinterließ 0,32 g (55 % d.Th.) farbloses Öl (XXXV). Es lieferte 0,4 g (65 % d.Th.) Pikrat vom Schmp. 151,5-153,5°. Ein Gemisch mit obigem Pikrat schmolz unverändert.

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-bis-
[(3-diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XXII):

3,6 g (7 mMol) des Esters XXXV wurden in 40 ccm trockenem Chloroform gelöst und zu einer Mischung von 3,5 g (21 mMol) 48 %iger, wäßriger Bromwasserstoffsäure und 10 ccm trockenem Chloroform gegeben. Es wurde 5 Min. lang kräftig geschüttelt, bevor auf dem Wasserbad die Lösungsmittel i.V. bis auf einen geringen Rest eingedampft wurden. Der Rückstand kristallisierte beim Anreiben mit Iso-

propanol. Kristallisation aus dem Gemisch von 75 ccm Aceton und 25 ccm Äthanol ergab 3,35 g (71 % d.Th.) feine, farblose Kristallnadeln (XXII), die bei 180-181° schmolzen.

179,8 mg Substanz: 5,30 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{30}H_{40}Br_2N_2O_5$ (668,48) Ber.: Br 23,91 %
Gef.: Br 23,56 %

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XXIII):

2,5 g (5 mMol) des Esters XXXV wurden in 10 ccm trockenem Aceton gelöst und 2,1 g (15 mMol) Methyljodid dazugetropft. Nach 12 Stdn. waren 3,8 g (97 % d.Th.) feines, farbloses Kristallpulver (XXXIII) ausgefallen, das bei 185,5-187° unter Zersetzung schmolz.

201,3 mg Substanz: 5,22 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{32}H_{44}J_2N_2O_5$ (790,51) Ber.: J 32,11 %
Gef.: J 32,91 %

2.5-Diphenyl-furan-dicarbonsäure-(3.4)-anhydrid:

2 g (6,5 mMol) der Säure VI lösten sich bei 5 1/2-stündigem Kochen unter Rückfluß vollständig in 60 ccm Thionylchlorid. Das überschüssige Thionylchlorid wurde abdestilliert, die letzten Reste i.V. abgesaugt. Die Kristallisation des Rückstandes aus Toluol lieferte 1,1 g (58 % d.Th.) gelbgrüne Blättchen, die nach nochmaligem Kristallisieren bei 262-264° schmolzen. (Lit. Schmp. 254-256° 70). Die Beilsteinprobe war negativ. Blieb die Lösung der Säure VI in Thionylchlorid 12 Stdn. bei Zimmertemperatur stehen, so wurde dasselbe Produkt erhalten.

3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonssäure-(1.2)-bis-
[(β -diäthylamino)-äthylester] (XXXVI):

12 g (40 mMol) des Anhydrids der Säure VIII wurden in 250 ccm trockenem Aceton suspendiert und zum Sieden erhitzt. Dazu wurden durch den Kühler 4,7 g (40 mMol) β -Diäthylamino-äthanol in 50 ccm trockenem Aceton gegossen. Im Verlauf von 10 Min. löste sich das Anhydrid und dann trat eine feine Fällung auf. Nach weiteren 20 Min. Sieden und folgendem Abkühlen wurden 14,6 g (88 % d.Th.) Halbester als hellbraunes Pulver erhalten, das von 205-222° schmolz. Es löste sich schwer in 2n Natronlauge und sehr schwer in 2n Salzsäure.

8,35 g (20 mMol) des Halbesters wurden mit 5,4 g (40 mMol) β -Diäthylamino-äthylchlorid und 160 ccm trockenem Isopropanol 6 1/2 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Abkühlen wurde von einer farblosen Fällung abfiltriert und das Filtrat langsam unter Umrühren mit 40 ccm 2n Sodalösung versetzt. Dabei trat langsam eine Fällung ein. Das Filtrat wurde mit 750 ccm Wasser verdünnt. Die sehr voluminöse Fällung gab 7,3 g (71 % d.Th.) fast farbloses Pulver (Schmp. 78-81°), das in 250 ccm Petroläther gelöst und über Aluminiumoxid mit weiteren 600 ccm Petroläther chromatographiert wurde. Beim Eindampfen der Eluate hinterblieben 6,4 g (62 % d.Th.) einer farblosen Masse (XXXVI) vom Schmp. 89,5-91,5°, die in 2n Salzsäure nur nach Erwärmen löslich war.

Durch Kristallisieren aus Ligroin und Benzin konnte in einem Falle ein krümeliges, farbloses Pulver gewonnen werden vom Schmp. 99-100°.

4,291 mg Substanz: 11,64 mg CO₂ ; 3,00 mg H₂O.

C ₃₂ H ₄₀ N ₂ O ₄ (516,69)	Ber.: C 74,39 %	H 7,80 %
	Gef.: C 74,03 %	H 7,82 %

3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-hydrobromid] (XIV):

3,4 g (6,5 mMol) des Esters XXXVI, Schmp. 89,5-91,5°, wurden in 52 ccm trockenem Aceton gelöst und zu einer Mischung von 30 ccm trockenem Äther und 50 ccm trockenem Aceton gegossen, die 14 mMol Bromwasserstoff enthielt. Dabei fielen 2,5 g (57 % d.Th.) feine, farblose Kristalle (XIV) vom Schmp. 193-195°.

155,3 mg Substanz: 4,54 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{32}H_{42}Br_2N_2O_4$	(678,52)	Ber.: Br 23,56 %
		Gef.: Br 23,36 %

3.6-Diphenyl-benzol-dicarbonsäure-(1.2)-bis-
[(B-diäthylamino)-äthylester-methojodid] (XV):

0,5 g (1 mMol) des Esters XXXVI, Schmp. 89,5-91,5°, wurden in 5 ml trockenem Aceton gelöst und 0,91 g (6,4 mMol) Methyljodid dazu getropft. Nach etwa 10 Min. fiel ein gelbes Öl, das beim Reiben mit dem Glasstab kristallisierte. Nach 5 Stdn. wurden 0,5 g (66 % d.Th.) gelbstichigen Kristallpulvers (XV) erhalten, das bei 206,5-207,5° unter Zersetzung schmolz.

172,0 mg Substanz: 4,28 ml n/10 Silbernitratlösung.

$C_{34}H_{46}J_2N_2O_4$	(800,55)	Ber.: J 31,71 %
		Gef.: J 31,58 %

Literaturverzeichnis

- 1) L.S. G o o d m a n u. A. G i l m a n, The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2.Aufl., New York 1955, S.444.
M.E. W o l f f in A. B u r g e r, Medicinal Chemistry, 2.Aufl., New York 1960, S.427.
- 2) G. S c h r a d e r, Die Entwicklung neuer Insektizide auf der Grundlage organischer Fluor- und Phosphorverbindungen, 2.Aufl., Weinheim/Bergstraße, 1952.
- 3) M.F. S a r t o r i, New Developments in the Chemistry of War Gases, Chem.Reviews 48, 225 (1951).
- 4) D. N a c h m a n s o h n, Ergebn.Physiol., biol. Chem.exp.Pharmakol. 48, 603 (1955).
D. N a c h m a n s o h n, Anesthesiology 20, 421(1959).
- 5) P. B e r g, J.Amer.chem.Soc. 77, 3163 (1955).
- 6) A. W a c k e r, A. R o t h, H. S u c k e r u. O. D a n n, Liebigs Ann.Chem. 601, 202 (1956).
- 7) O. D a n n u. A. R o t h, Liebigs Ann.Chem. 612, 34 (1958).
- 8) H. S u c k e r, Liebigs Ann.Chem. 642, 207 (1961).
- 9) H. S u c k e r, Unveröffentlichte Versuche.
- 10) E.D. B r a n d in A. B u r g e r, Medicinal Chemistry, 2.Aufl., New York 1960, S. 297.
- 11) S. G a r a t t i n i, C. M o r p u g o u. N. P a s s e r i n i, Chem.Abstacts 50, 15661 (1956) (Giorn.ital.chemioterap. 2, 60 (1955)).
S. G a r a t t i n i, C. M o r p u g o, R. P a l e o t t i u. N. P a s s e r i n i, Arch.intern. pharmacodynamic. 109, 400 (1957).

- 12) S. G a r a t t i n i, C. M o r p u g o u. N. P a s s e r i n i, Chem.Abstacts 51, 2167 (1957); (Experientia 12, 347 (1956)).
P.A. T a v o r m i n a u. M. G i b b s, J.Amer.chem.Soc. 79, 758 (1957).
G. C a v a l l i n i, E. M a s s a r a n i, D. N a r d i, L. M a u r i, F. B a r z a g h i u. P. M a n t e g a z z a, J.Amer.chem.Soc. 81, 2564 (1959).
- 13) M.B. M o o r e in A. B u r g e r, Medicinal Chemistry, 2.Aufl., New York 1960, S.657.
- 14) G. A m o n i, Chem.Abstacts 50, 10271 (1956); (Il Farmaco, Ed.Sci. 11, 244 (1956)).
- 15) F.F. B l i c k e u. N. G r i e r, J.Amer.chem.Soc. 65, 1726 (1943).
- 16) F.F. B l i c k e, Chem.Abstacts 41, 1248a(1947); (U.S.Patent Nr. 2 410 040).
- 17) vergl. H. S u c k e r, Vortrag auf der Hauptversammlung der Deutschen Pharmaz.Ges. in Göttingen (1959), ref. in Mitt.dtsch.pharmaz.Ges. 29, 167 (1959).
- 18) O. H i n s b e r g, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 902(1910); 45, 2413 (1912).
- 19) R. A n s c h ü t z u. F. B i e r n a u x, Liebigs Ann.Chem. 273, 69 (1893).
- 20) H.J. B a c k e r u. W. S t e v e n s, Chem.Abstacts 35, 4765 (1941); (Recueil Trav.chim Pays-Bas 59, 902 (1940)).
- 21) R. S e k a, Ber.dtsch.chem.Ges. 58, 1786 (1925).
- 22) O. H i n s b e r g, J.prakt.Chem. 93, 302 (1916).
V.B. S c h a t z in A. B u r g e r, Medicinal Chemistry, 2.Aufl., New York 1960, S. 72.
- 23) C.F.H. A l l e n u. J. v a n A l l e n, J.Amer.chem.Soc. 64, 1262 (1942).

- 24) P.W. M o r g a n u. B.C. H e r r,
J.Amer.chem.Soc. 74, 4528 (1952).
- 25) F.J. P i l g r i m, A.E. A x e l r o d, Th.
W i n n i c k u. K l. H o f m a n n, Chem.Abstacts
39, 4350 (1945); (Science 102, 35 (1945)).
- 26) W.H. P e r k i n j r. u. A. S c h l o e s s e r,
J.Chem.Soc.(London) 57, 950 (1890).
- 27) W.H. P e r k i n j r. u. A. C a l m a n,
J.Chem.Soc.(London) 49, 166 (1886),
- 28) Ch. W e i z m a n n, E. B e r g m a n n u. L.
H a s k e l b e r g, J.Chem.Soc.(London) 1939, 394.
- 29) R. K u h n u. Th. W a g n e r - J a u r e g g,
Ber.dtsch.chem.Ges. 63, 2670 (1930).
- 30) K. A l d e r u. M. S c h u h m a c h e r,
Liebigs Ann.Chem. 571, 104 (1951).
- 31) A.J. B i r c h, J.Chem.Soc.(London) 1950, 1551.
- 32) C.R. H a u s e r u. W.J. C h a m b e r s,
J.Amer.chem.Soc. 78, 4943 (1956).
- 33) R.R. B u r t n e r i n C.M. S u t e r, Medicinal
Chemistry, Vol.I, New York 1951, S.153.
- 34) H. H e n e c k a i n H o u b e n - W e y l,
Die Methoden der organischen Chemie, Bd. VIII/3,
4.Aufl., Stuttgart 1951, S.541.
- 35) H. M e y e r u. K. S c h l e g e l, Chem.Zentral-
blatt 1913, I, 2117. (Mh.Chem. 34, 569 (1930)).
- 36) K l. H o f m a n n, C h i a d a o C h e n, A.
B r i d g e w a t e r u. A.E. A x e l r o d,
J.Amer.chem.Soc. 69, 193 (1947).
- 37) L.M. R i c e, A. P o p o v i c, M. R u b i n,
C.F. G e s c h i c h t e r u. E.E. R e i d,
J.Amer.chem.Soc. 74, 3025 (1952).

- 38) H. H o r e n s t e i n u. H. P ä h l i c k e,
Ber.dtsch.chem.Ges. 71, 1644 (1938).
- 39) R.R. B u r t n e r, J.Amer.chem.Soc. 71, 2578
(1949).
- 40) F.F. B l i c k e u. Ch. O t s u k i,
J.Amer.chem.Soc. 63, 1945 (1941).
- 41) J. G o e r d e l e r in HOUBEN-WEYL,
Methoden der organischen Chemie, 4.Aufl., Stutt-
gart 1958, Bd. XI/2, S. 596.
- 42) H. F ü h n e r, Biochem.Z. 92, 355 (1918).
- 43) Bezogen von der Fa. S c h w a r z Laboratories,
Inc., Mount Vernon, N.Y. (USA).
- 44) O. D a n n, E. P i e t s c h m a n n u. W.
D i m m l i n g, Arch.Pharmaz. 292, 508 (1959).
- 45) R. G r o p p e r, Dissertation Erlangen 1952.
- 46) O. D a n n, M. K o k o r u d z u. R. G r o p p e r,
Chem.Ber. 87, 140 (1954).
- 47) Der Fa. Dr. Chr. B r u n n e n g r ä b e r, Lübeck,
wird für die freundliche Überlassung der Substanz
gedankt.
- 48) J. L a n g, Dissertation Erlangen 1957.
- 49) R. C l u z e l u. P. C o r d i e r, C.R. hebdom.
Séances Acad. Sci. 235, 622 (1952).
- 50) Der Fa. C I B A A.G., Basel, wird für die freund-
liche Überlassung der Substanz gedankt.
- 51) Der Fa. M A G G I O N I & Co., Mailand, wird für
die freundliche Überlassung der Substanz gedankt.
- 52) G.M. B a d g e r, J.Chem.Soc.(London) 1948, 999.
- 53) G.R. R a m á g e u. R. R o b i n s o n,
J.Chem.Soc.(London) 1933, 607.
- H.J. L e w i s, G.R. R a m á g e u. R. R o b i n s o n,
J.Chem.Soc.(London) 1935, 1412.

- 54) O. D a n n u. M. K o k o r u d z,
Chem.Ber. 91, 172 (1958).
- 55) J.v. B r a u n, G. I r m i s c h u. J. N e l-
l e s, Ber.dtsch.chem.Ges. 66, 1471 (1933).
- 56) F. L i p m a n n u. L.C. T u t t l e,
J.biol.Chemistry 159, 21 (1945).
- 57) S. H e s t r i n, J.biol.Chemistry 180, 249 (1949).
- 58) W.W. H a r t m a n n u. J.B. D i c k e y,
J.Amer.chem.Soc. 55, 1228 (1933).
- 59) L. G a t t e r m a n n, H. W i e l a n d, Die
Praxis des organischen Chemikers, 35.Aufl., Berlin
1953, S.335.
- 60) Org.Synthesis, Coll.Vol.II, New York 1948, S.229.
- 61) Der Fa. Badische Anilin- & Soda-Fabrik A.G., Ludwigs-
hafen a.Rh., wird für die freundliche Überlassung der
Substanz gedankt.
- 62) F.W. G r a y, J.Chem.Soc.(London) 95, 2134 (1909).
- 63) F.R. J a p p u. A.W. M e l d r u m,
J.Chem.Soc.(London) 79, 1036 (1901).
- 64) R. K u h n u. H.J. H a a s, Angew.Chem. 67, 785
(1955).
- 65) K. N e u r e, Liebigs Ann.Chem. 250, 154 (1889).
- 66) Inorg.Synthesis, Vol. II, New York 1946, S. 128.
- 67) Der Fa. G Ö D E C K E & Co., A.G., Memmingen, wird
für die freundliche Überlassung der Substanz gedankt.
- 68) Org.Synthesis, Coll.Vol. I, New York 1948, S. 437.
- 69) D.V. N i g h t i n g a l e u. B. S u k o r n i k,
J.Org.Chemistry 24, 497 (1959).
- 70) A. B a e y e r u. W.H. P e r k i n jr.,
Ber.dtsch.chem.Ges. 17, 62 (1884).

- 71) F. F e n w i c k, E. G i l m a n,
Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4.Aufl.,
Berlin 1942, Bd.4, 2.Erg.Werk, S. 727.
(J.biol.Chem. 84, 610 (1929)).
- 72) Über die Herstellung von Silbersalzen:
J. K l e i n b e r g, Chem.Reviews 40, 381 (1947).
R.A. Z i n g a r d, J.E. G o o d r i c h, J.
K l e i n b e r g u. C.A. V a n d e r W e r f,
J.Amer.chem.Soc. 71, 575 (1949).
R.A. B a r n e s u. R.J. P r o c h a s k a,
J.Amer.chem.Soc. 72, 3190 (1950).
- 73) Der Fa. B e i e r s d o r f & Co., A.G., Hamburg,
wird für die freundliche Überlassung der Substanz
gedankt.
-

LEBENS LAUF

Am 22. Mai 1926 wurde ich, Karl-Josef Bamberg, als Sohn des Dekorateurs Franz Bamberg und seiner Ehefrau Elfriede, geb. Ziebs, in Essen/Ruhr geboren. Die Volksschule besuchte ich ab 1933 in Essen, ab 1934 in Hamburg. Es folgte der Besuch der Oberschule in Hamburg von 1937 bis zur Einberufung als Luftwaffenhelfer zu Beginn des Jahres 1943. Auf die Dienstzeit beim RAD und anschließend bei der Kriegsmarine folgte 1945 die Entlassung aus englischer Kriegsgefangenschaft. Nach einer kurzen Tätigkeit als Bauhilfsarbeiter besuchte ich einen Ergänzungskurs und erhielt 1946 das Reifezeugnis. Einer einjährigen Übergangszeit bei der Firma C.H. Boehringer Sohn als Chemie-Hilfswerker folgte die zweijährige Praktikantenzeit in der Hansa-Apotheke in Hamburg-Harburg, die ich 1950 mit dem pharmazeutischen Vorexamen abschloß. Ein halbes Jahr arbeitete ich in der Apotheke in Hamburg-Wellingsbüttel, bevor ich im Sommersemester 1951 in Erlangen mit dem Studium der Pharmazie beginnen konnte. Nach dem pharmazeutischen Staatsexamen im März 1956 war ich als Kandidat in Eschenbach/Opf. und in der Marienapotheke in Eichstätt tätig. Im Oktober 1956 erhielt ich die Approbation als Apotheker. Vom Mai 1957 an arbeitete ich an einer Dissertation bei Herrn Prof. Dr. O. D a n n und bin seit November 1957 als wissenschaftliche Hilfskraft, seit Juni 1959 als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle im Institut für angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg tätig.

ooOoo

